

© Коллектив авторов, 2016

М.А. Подпорина, Ю.С. Рафикова, Т.В. Саприна, Е.В. Лошкова, Е.В. Михалев

ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПАТТЕРНЫ НЕДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Томск, РФ

Неонатальный период – это важный период, характеризующийся многочисленными физиологическими особенностями, которые вызваны адаптацией к внеутробной жизни. Недоношенные дети отличаются периодом адаптации от своих доношенных сверстников. В данном обзоре кратко представлены особенности обменных процессов, характерные черты гормонального профиля недоношенного новорожденного, а также последние мировые научные исследования, посвященные данной проблеме.

Ключевые слова: недоношенные дети, недоношенность, новорожденный, гормональный профиль.

Цит.: М.А. Подпорина, Ю.С. Рафикова, Т.В. Саприна, Е.В. Лошкова, Е.В. Михалев. Гормонально-метаболические паттерны недоношенного ребенка: современный взгляд на проблему. *Педиатрия*. 2017; 96 (1): 102–110.

M.A. Podporina, Y.S. Rafikova, T.V. Saprin, E.V. Loshkova, E.V. Mikhalev

HORMONE METABOLIC PATTERNS OF A PRETERM INFANT: MODERN VIEW ON THE PROBLEM

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Neonatal period is an important period characterized by numerous physiological characteristics caused by adaptation to extrauterine life. Premature infants' adaptation period differs from their full-term peers. This review summarizes metabolic processes features, preterm infants' hormonal profile characteristics and latest international research on this issue.

Keywords: premature babies, premature birth, newborn, hormonal profile.

Quote: M.A. Podporina, Y.S. Rafikova, T.V. Saprin, E.V. Loshkova, E.V. Mikhalev. Hormone metabolic patterns of a preterm infant: modern view on the problem. *Pediatrics*. 2017; 96 (1): 102–110.

Недоношенные новорожденные и дети с низкой массой тела (МТ) при рождении составляют группу наибольшего риска перинатальных потерь и инвалидности в дальнейшем. В силу незрелости всех органов и систем течение неонатального периода и адаптации у недоношенных

детей имеет свои особенности. Период адаптации к внеутробной жизни у недоношенных новорожденных завершается к концу 1-го месяца жизни и осложнен развитием многочисленных патологических симптомокомплексов [1, 2]. Целью данного обзора явились обобщение и системати-

Контактная информация:

Подпорина Мария Андреевна – аспирант каф. эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Адрес: Россия, 634050, г. Томск,

Московский тракт, 2

Тел.: (3822) 901-101,

E-mail: pmasha0409@gmail.com

Статья поступила 18.10.16,

принята к печати 20.12.16.

Contact Information:

Podporina Maria Andreevna – post-graduate student of Endocrinology and Diabetology Department, Siberian State Medical University

Address: Russia, 634050, Tomsk,

Moscow trakt, 2

Tel.: (3822) 901-101,

E-mail: pmasha0409@gmail.com

Received on Oct. 18, 2016,

submitted for publication on Jan. 20, 2017

зация данных литературы за последние 10 лет об особенностях гормонально-метаболического профиля у недоношенных детей.

Углеводный обмен. Энергетические потребности плода полностью обеспечивает глюкоза, поступающая от матери. После рождения ребенка его энергетические потребности поначалу покрывает материнская глюкоза, которая присутствует в крови пупочной вены, а также глюкоза, образовавшаяся в результате гликогенолиза в печени. Однако запасы гликогена печени быстро истощаются, поэтому у всех новорожденных на первом–втором часу жизни отмечается падение концентрации глюкозы в плазме крови. В дальнейшем концентрация глюкозы зависит от активации гормональной системы, регулирующей процессы гликогенолиза, глюконеогенеза из лактата и аминокислот, утилизации глюкозы тканями организма и начала энтерального и/или парентерального питания [1, 2].

Причины гипогликемии могут быть как транзиторными, так и постоянными. Самой частой причиной транзиторной гипогликемии является срыв метаболической адаптации у младенцев группы риска в период начала энтерального и/или парентерального питания. Транзиторные формы гипогликемий сопровождаются различными патологическими состояниями перинатального периода (асфиксия, сепсис, респираторный дистресс-синдром и др.) или могут возникать из-за временного гиперинсулинизма у новорожденных от матерей с гестационным диабетом и другими нарушениями углеводного обмена, а также у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) (МТ при рождении <10-го перцентиля для гестационного возраста (ГВ)) [3, 4]. Недоношенные и малые для ГВ новорожденные имеют меньшие запасы гликогена и жира по сравнению с доношенными детьми и детьми без ЗВУР. Эти особенности в сочетании с гиперинсулинемией увеличивают риск развития гипогликемии [5]. Состояние гипогликемии у недоношенных новорожденных на сегодняшний день подробно изучено, в нашей стране в 2015 г. Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины были утверждены клинические рекомендации по диагностике и лечению гипогликемии новорожденных [6].

Иначе складывается ситуация с изучением гипергликемии. Американские исследователи выявили гипергликемию у 50% новорожденных с экстремально низкой МТ при рождении [7]. Среди недоношенных новорожденных гипергликемия в подавляющем большинстве случаев ассоциирована с внутривенным введением растворов глюкозы – одного из основных компонентов парентерального питания, редко с неонатальным сахарным диабетом [8]. Так, проспективное исследование непрерывного мониторинга глюкозы у 188 недоношенных новорожденных с очень низкой (менее 1500 г) (ОНМТ) и экстремально низкой (менее 1000 г) (ЭНМТ) МТ в течение 1-й недели жизни показало, что 80% детей имели

уровень глюкозы выше 8 ммоль/л (144 мг/дл) и 30% пациентов имели содержание глюкозы более 10 ммоль/л (180 мг/дл) в течение более чем 10% времени мониторинга [9]. Гипергликемия является частой проблемой для недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ, получающих глюкозу внутривенно и, согласно одной из гипотез, связана с недостаточной выработкой проинсулина незрелой поджелудочной железой, однако появляется большое количество исследований, которые демонстрируют, что в патогенезе гипергликемии у недоношенных детей преобладает снижение чувствительности к инсулину в периферических тканях, следовательно, недоношенный ребенок продолжает выработку глюкозы, несмотря на развитие гипергликемии [10]. Так, в 2009 г. итальянскими учеными были опубликованы результаты исследования уровня инсулина и глюкагона у недоношенных новорожденных. В исследовании принимали участие 48 детей. Авторы изучали взаимосвязь ГВ, МТ, пола, способа родоразрешения, респираторной поддержки с уровнем глюкозы, инсулина и глюкагона в плазме крови. Кровь для анализа была взята при рождении и на 5–7-й день жизни. Авторы отметили отрицательную корреляцию между уровнем инсулина и ГВ ($p < 0,05$). На 5–7-й день жизни уровень инсулина был значительно выше у новорожденных с ГВ ≤ 27 недель ($p < 0,02$), у лиц женского пола ($p < 0,02$), а также у младенцев, рожденных по экстренным показаниям путем кесарева сечения ($p < 0,05$) [11].

Интересно, что многие исследователи демонстрируют в своих работах тот факт, что секреция инсулина у недоношенных детей имеет гендерные различия. Девочки имеют более высокую секрецию инсулина, при аналогичных концентрациях глюкозы крови, чем мальчики [11, 12].

Кроме того, получены доказательства, свидетельствующие о вкладе дисметаболизма глюкагона и инсулинорезистентности в патогенез гипергликемии. Одна из работ, опубликованная в 2014 г., иллюстрирует, что малый ГВ связан с высоким уровнем глюкагона и резистентностью к инсулину. В исследовании принимали участие 52 новорожденных ребенка, у которых оценивались уровни глюкагона, инсулина и индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) в пуповинной крови. Новорожденные были поделены на 3 группы в зависимости от ГВ: 1-я группа с ГВ ≤ 30 недель; 2-я – 35–37 недель и 3-я – доношенные дети ≥ 38 недель. У детей из группы с ГВ менее 30 недель содержание глюкагона оказалось максимальным ($p < 0,001$) по сравнению с другими группами (533 ± 116 против 211 ± 28 и 222 ± 20 пг/мл соответственно), подобная картина наблюдалась и с уровнем инсулина ($8,61 \pm 2,48$ против $3,98 \pm 0,94$ и $4,56 \pm 1,2$ мМЕ/л соответственно). Индекс НОМА-IR был выше ($p < 0,001$) в 1-й группе по сравнению с другими группами [13].

Таким образом, гипергликемия у детей с ЭНМТ и ОНМТ ассоциирована с высоким содержанием инсулина, глюкагона, инсулинорези-

стентностью, а гиперинсулинизм более характерен для девочек.

Жировой обмен. Через 2–3 ч после рождения содержание глюкозы в крови у новорожденных понижается до гипогликемических величин. Охлаждение тела ребенка, наступающее после рождения в связи с переходом из материнского организма в новую среду обитания, обеспечивает выброс гормонов (тироксина, в бурой жировой ткани – норадrenalина, при развитии гипогликемии – глюкагона), которые активируют расщепление триглицеридов (ТГ) с образованием жирных кислот. В крови повышается концентрация неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК), которые потом используются на энергетические цели. Поскольку у ребенка в первые сутки после рождения белки как источник энергии практически не метаболизируются, а углеводов крайне мало, то главным эндогенным источником энергии для новорожденных являются НЭЖК [14].

В исследовании, проведенном в Японии, образцы пуповинной крови недоношенных новорожденных имели более высокие концентрации липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), а также подклассов холестерин-липопротеины низкой плотности (ХС-ЛПНП) и холестерин-липопротеины высокой плотности (ХС-ЛПВП) по сравнению с их доношенными сверстниками [15].

Donegá и соавт. сообщили, что концентрация общего ХС, ЛПНП, ХС-ЛПВП и аполипопротеина-В (апо-В) были выше ($p < 0,0001$), а уровень ТГ был ниже ($p < 0,0018$) у недоношенных, чем у доношенных новорожденных [16].

Иранскими учеными в 2014 г. изучалось содержание общего ХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ТГ, апо-А, апо-В в пуповинной крови новорожденных различного ГВ. Концентрация ТГ, общего ХС и ХС-ЛПНП доношенных и недоношенных детей достоверно различались ($p < 0,05$). Максимальное содержание ТГ и низкий уровень общего ХС были зарегистрированы у доношенных новорожденных ($p > 0,05$) [17].

Противоположный результат был у индийских ученых, по данным которых существовала значительная отрицательная корреляция между уровнем ТГ и ГВ ($r = -0,197$, $p < 0,05$) [18]. Другое исследование из Ирана показало половые различия в липидном профиле. Так, уровень общего ХС и ХС-ЛПВП у новорожденных девочек был выше, чем у мальчиков ($p = 0,02$) [19].

Эти различия в результатах исследований указывают на необходимость дальнейших исследований липидного профиля на больших выборках.

Белковый обмен. Потребность в белке у недоношенных детей в 3–4 раза превышает аналогичную у их доношенных сверстников. Исходя из уровней окисления, синтеза и экскреции азотистых веществ, можно заключить, что между

24-й и 30-й неделями гестации потребность в аминокислотах составляет 3,6–4,8 г/кг/сут. Между 30-й и 36-й неделей скорость прироста белка снижается, соответственно снижаются и потребности до 2–3 г/кг/сут [20]. Оптимальное количество белка или аминокислот в питании определяется ГВ ребенка, так как композиционный состав тела меняется по мере роста плода. У наименее зрелых плодов в норме скорость синтеза белка выше, чем у более зрелых, большую долю во вновь синтезированных тканях занимает белок [21]. Содержание же общего белка в сыворотке крови у недоношенных новорожденных может быть ниже, чем у родившихся в срок (36–60 г/л) [22]. Средний уровень альбумина в сыворотке крови новорожденного с ГВ менее 37 недель колеблется в пределах 20–27 г/л [23]. Уровень альбумина зависит от созревания функции печени, характеризующийся постепенным нарастанием синтеза альбумина с высокими эффективными возможностями по связыванию эндогенных метаболитов и параллельным угасанием синтеза α -фетопротеина [24].

Низкий уровень альбумина сыворотки крови в первые сутки жизни является независимым предиктором смертности у недоношенных детей [25]. По исследованию С.У. Yang и соавт. более низкие уровни альбумина были связаны также с большим количеством перинатальных осложнений (бронхолегочная дисплазия, ретинопатия), патологией нескольких органов, а также с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), в результате чего растет продолжительность госпитализации и летальность [26].

Тиреоидный статус. Гормоны щитовидной железы (ЩЖ) играют существенную роль в адаптации к внеутробному развитию. Доказательством участия гипофизарно-тиреоидной системы в процессах адаптации служит обнаружение высоких концентраций ТТГ, T_4 и T_3 у новорожденных во время родов и раннем постнатальном периоде. Новорожденный в первые часы внеутробной жизни испытывает состояние гипертиреоза. Адаптационное напряжение у детей первых суток жизни в ряде случаев может привести к транзиторной недостаточности ЩЖ, встречающейся у 4,6% доношенных новорожденных и втрое чаще среди недоношенных детей [27].

Функция ЩЖ у недоношенных детей отражает относительную незрелость гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси. После родов происходит выброс T_4 и ТТГ, но величина концентрации гормонов меньше у недоношенных новорожденных, чем у доношенных. Выраженность этих различий зависит от ГВ [28]. Через 1 ч после родов повышение уровня ТТГ существенно меньше у детей, рожденных до 28 недель гестации [29]. Напротив, уровень тиреоглобулина высок, что отражает увеличение производства ЩЖ плохо йодированных предшественников гормонов [30].

Кроме незрелости оси гипоталамус–гипофиз–ЩЖ, ведущими факторами, влияющими на функцию ЩЖ, являются несовершенство процесса продукции гормонов, сопутствующие заболевания (ранняя анемия недоношенных, сепсис, ДВС, фетальный гепатит и др.), а также недостаточное или чрезмерное потребление йода матерью в период беременности и экзогенным путем после родов [31]. Фетальная ЩЖ весьма чувствительна к ингибирующему эффекту йода, поступление значимого избытка йода (антисептики, контрастные вещества) в организм новорожденного является одной из причин транзиторного неонатального гипотиреоза [32].

Новорожденные с ОНМТ имеют более чем 14-кратное увеличение риска реализации первичного гипотиреоза (низкий T_4 с повышенным уровнем ТТГ), по сравнению с детьми с нормальной МТ при рождении (1:250) [33].

В целом, у недоношенных новорожденных наблюдаются несколько вариантов дисфункции ЩЖ. Наиболее распространенным из них является транзиторная гипотироксинемия недоношенных (ТГН) (низкий T_4 при нормальном ТТГ), которая наблюдается у 50% детей, рожденных до 28 недель [34]. Недоношенным новорожденным необходимо около 4–8 недель, чтобы уровень T_4 увеличился до значений, характерных для доношенных детей [35].

С практической точки зрения, очень важно, что низкий уровень тиреоидных гормонов в первые недели жизни сочетается с худшим неврологическим развитием [34]. Помимо нарушений психического развития, ТГН ассоциирована с риском возникновения детского церебрального паралича (ДЦП), частота которого для детей, перенесших тяжелую ТГН, увеличивается в 2–6 раз [36].

Гормоны надпочечников. Активация оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники (ГГН) имеет решающее значение в поддержании гомеостаза в ответ на стресс; в противном случае, у недоношенного ребенка будет ограниченная способность поддерживать гомеостаз после родов. Функция коры надпочечников у недоношенных детей тесно связана со сроком беременности и имеет важное значение в неонатальной заболеваемости [37].

Во время рождения происходит «катехоламиновый всплеск». Высокая концентрация катехоламинов увеличивает сократимость миокарда, периферическое сосудистое сопротивление, стимулирует секрецию сурфактанта, уменьшает продукцию и повышает всасывание жидкости в легких, мобилизует глюкозу и жирные кислоты как источники энергии и запускает термогенез [38].

Недоношенный новорожденный имеет более высокий уровень катехоламинов в крови, чем доношенный, при этом кесарево сечение связано с более низким уровнем катехоламинов. Концентрация катехоламинов в крови относи-

тельно медленнее увеличивается после рождения у недоношенных детей, но до уровней, которые примерно в 3 раза выше (норадреналин) и в 5 раз выше (адреналин) по сравнению с доношенными детьми. Недоношенные дети секретируют больше катехоламинов, поскольку все системы органов менее чувствительны к ним и необходимы более высокие пороговые концентрации для развития ответной реакции [39].

У глубоко недоношенных новорожденных ожидаем риск недостаточности уровня кортизола при условиях острого заболевания и стресса из-за незрелости надпочечников по нескольким причинам. Во-первых, у недоношенных новорожденных имеет место ограниченный запас 3β -гидроксистероиддегидрогеназы (3β -ГСД) и других ферментов, необходимых для синтеза кортизола [40]. Кора надпочечников не вырабатывает 3β -ГСД до 23 недель гестации и, как правило, не синтезирует кортизол *de novo* примерно до 30 недель, плод использует прогестерон из плаценты для продукции кортизола, минуя 3β -ГСД. Во-вторых, на раннем сроке гестации гормональная ось ГГН плода подавлена в результате пассивной передачи материнского кортизола через плаценту. У глубоко недоношенного ребенка это подавление оси ГГН материнским кортизолом способствует персистенции незрелости оси и относительной недостаточности коры надпочечников в условиях стресса [41].

Транзиторная надпочечниковая недостаточность (ТНН) у недоношенных – это состояние, при котором недоношенные новорожденные в послеродовом периоде имеют нормальную или повышенную функцию гипофиза, однако их надпочечники имеют временную неспособность поддерживать уровень кортизола [42]. Исследования показывают, что ТНН является фактором, ведущим к нестабильности гемодинамики у недоношенных новорожденных, которая регистрируется в первые 2 недели после рождения [43]. Нормальная функция надпочечников устанавливается через 2 недели после родов, поэтому глюкокортикоид-отзывчивая гипотония не считается привычным явлением у детей старше 2-недельного возраста жизни [44].

В целом, необходимы дальнейшие исследования для улучшения понимания патофизиологии дисфункции ЩЖ и надпочечников у недоношенных детей.

Гормоны жировой ткани (адипокиновый статус). В последнее десятилетие активно изучаются особенности гормонального метаболизма в жировой ткани. Мишенью изучения являются адипокины, такие как лептин, адипонектин и висфатин.

Основное действие лептина (подавление аппетита и увеличение энергетических затрат) осуществляется через снижение продукции нейрпептида-У в аркуатном ядре гипоталамуса [45]. Кроме того, выявлено прямое действие лептина на вкусовые клетки, приводящее к тормо-

жению пищевого поведения [46]. Исследование ученых из Сингапура продемонстрировало корреляцию концентрации лептина в сыворотке крови новорожденного с ГВ и антропометрическими показателями их матерей. Образцы крови были взяты у 55 новорожденных в течение 24 ч после рождения. Было выявлено, что уровень лептина новорожденных достоверно коррелирует с МТ ($p < 0,002$) и индексом МТ (ИМТ) ($p < 0,001$) матери. Уровень лептина у недоношенных новорожденных ($0,69 \pm 1,82$ нг/мл) был значительно ниже, чем у доношенных ($2,09 \pm 2,3$ нг/мл, $p = 0,031$) детей [47].

Таким образом, концентрация лептина в сыворотке крови в течение 24 ч после рождения ассоциирована с МТ матери, ее ИМТ и ГВ ребенка.

В отличие от других адипокинов, концентрация которых увеличивается с нарастанием массы жировой ткани, экспрессия гена адипонектина и циркулирующий уровень его отрицательно коррелируют с ожирением [48]. Нужно отметить, что со снижением МТ при ожирении увеличивается концентрация адипонектина в плазме, подтверждая тем самым, что ассоциированная с ожирением гипoadипонектиемия является обратимой. Адипонектин повышает чувствительность к инсулину в различных тканях [49]. В 2007 г. учеными из Греции было продемонстрировано различие в уровне адипонектина в зависимости от ГВ. Авторами был проанализирован уровень адипонектина, лептина и инсулина у 62 недоношенных детей (средний ГВ $32 \pm 2,1$ нед) на момент выписки из стационара и проведено сравнение с контрольной группой. Уровень адипонектина оказался ниже у недоношенных новорожденных при выписке из стационара ($40,9 \pm 14,8$ мкг/мл), чем доношенных детей ($53,1 \pm 16$ мкг/мл, $p < 0,01$), вероятно, из-за низкого содержания жировой ткани. Тем не менее, после корректировки МТ, влияние недоношенности на уровень адипонектина не было значимым. У недоношенных детей уровень адипонектина коррелирует с низкой МТ для ГВ ($p = 0,01$) и с увеличением МТ ($p = 0,03$). Сывороточные уровни адипонектина не коррелировали с уровнем инсулина или лептина [50].

Уровень другого адипокина – висфатина увеличивается при ожирении и сахарном диабете 2-го типа. Тем не менее, его роль в развитии диабета до сих пор окончательно не выяснена [51]. Определение адипокинов, в т.ч. висфатина, у недоношенных новорожденных было проведено группой турецких исследователей, оценивались значения адипонектина, висфатина, НОМА-IR, уровень глюкозы и ТГ у пациентов с ОНМТ, ЭНМТ и доношенных новорожденных. Каждая из групп была разделена еще на 2 подгруппы: подгруппа детей с задержкой внутриутробного развития (SGA) и подгруппа детей, соответствующих ГВ (AGA). В результате уровень висфатина, инсулина и НОМА-IR были достоверно выше в группе детей с ЭНМТ ($p = 0,001$, $p = 0,001$ и $p < 0,05$

соответственно). Уровень висфатина ($p < 0,05$), инсулина ($p = 0,001$) был достоверно выше, а адипонектина – достоверно ниже ($p < 0,05$) в подгруппах SGA по сравнению с AGA в группах, доношенных и недоношенных новорожденных независимо друг от друга. Достоверной разницы в этих показателях между подгруппами у детей с ЭНМТ не было. Таким образом, авторы исследования предположили, что висфатин может быть использован в качестве раннего индикатора резистентности к инсулину [52]. Возможно, что наличие у ребенка ЭНМТ может быть фактором риска для резистентности к инсулину.

Оригинальное исследование, посвященное изучению статуса адипокинов, было проведено учеными из Китая. Цель исследования заключалась в изучении взаимосвязи между сывороточным адипонектином и минеральной плотностью костной ткани (МПКТ) у недоношенных новорожденных. Идея исследования зародилась исходя из данных о том, что адипонектин активирует остеобласты [53]. Выборка состояла из 72 новорожденных, соответствующих ГВ. МПКТ определялась с помощью ультразвуковой денситометрии левой большеберцовой кости. Медиана скорости распространения ультразвуковой волны в группе недоношенных была ниже, чем у доношенных детей ($p < 0,05$). Подобная разница была и в уровне адипонектина, который положительно коррелировал со скоростью распространения ультразвуковой волны у недоношенных детей ($r = 0,664$, $p < 0,05$). Таким образом, авторы описали положительную корреляцию уровня адипонектина и МПКТ у недоношенных детей [54].

Изучение адипокинового статуса у недоношенных детей представляется крайне актуальным ввиду высокой распространенности в популяции недоношенных детей хронических неинфекционных заболеваний (ожирение, диабет, гипертония), в патогенезе которых адипокины играют одну из ключевых ролей.

Гормоны кишечника (инкретиновый статус). Инкретины – это биологически активные вещества, гормоны, вырабатываемые в клетках кишечника в ответ на прием пищи и ответственные за 50–70% постпрандиальной секреции инсулина у здоровых лиц. Именно этот вклад инкретиновых гормонов в секрецию инсулина и называют «инкретиновым эффектом» [55].

Наиболее значимыми среди них являются глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиноподобный пептид (ГИП). Данные инкретины стимулируют глюкозозависимую секрецию инсулина и подавление секреции глюкагона и способствуют пролиферации β -клеток [56, 57]. Завершенные исследования, посвященные изучению метаболизма ГИП, ГПП-1 в популяции недоношенных новорожденных, весьма малочисленны. Результаты небольшого исследования R. Kawamata и соавт. указы-

вают на длительно сохраняющиеся (до 10 недель после рождения) высокие уровни ГИП, ГПП-1 и пептида YY у недоношенных детей [58].

Пептид YY и грелин также являются инкретинами. Пептид YY выделяется в кровоток в ответ на прием пищи и участвует в передаче сигналов в гипоталамус в конце приема пищи. Эксперименты на животных показали, что длительный прием пептида YY подавляет употребление пищи и набор веса, демонстрируя, что он является сигналом сытости [59].

Циркулирующие концентрации грелина являются самыми высокими во время голодания и уменьшаются в течение 1 ч после приема пищи [60]. В одном из исследований сообщалось, что длительное введение грелина значительно увеличило совокупное потребление пищи и вес, подкрепляя мнение, что грелин является сигналом голода [61]. Таким образом, роль грелина в потреблении пищи противоположна пептиду YY.

В 2005 г. было опубликовано исследование по изучению уровней пептида YY и грелина и их взаимосвязи с антропометрическими показателями у новорожденных детей различного ГВ. В исследовании принимали участие 62 недоношенных ребенка и 15 доношенных детей, выявлено, что концентрация пептида YY была значительно выше у недоношенных детей ($p < 0,001$). Во всей исследуемой популяции сывороточные концентрации пептида YY и грелина отрицательно коррелировали с ГВ и антропометрическими данными (МТ при рождении, длина тела, ИМТ, окружность головы, $p < 0,001$). Половых различий не было выявлено [62].

Немного позже китайские ученые также подтвердили, что уровень пептида YY и грелина выше у недоношенных детей. Кроме того, ученые измерили концентрацию грелина и пептида YY на 1-е, 3-и и 7-е сутки жизни. В группе недоношенных новорожденных концентрация пептида YY и грелина на 7-е сутки была достоверно выше, чем в 1-е и 3-и сутки ($p < 0,01$) [63].

Изучение инкретинового статуса, подобно адипокиновому, является перспективным направлением в неонатологии и изучении особенностей метаболизма недоношенного ребенка ввиду чрезвычайно высокого распространения хронической неинфекционной патологии среди недоношенных детей.

Метаболизм витамина D и кальций-фосфорный обмен. Витамин D имеет большое значение для здоровой беременности и нормального развития плода. На сегодняшний день доказан плейотропный эффект витамина D. Если рассматривать связь «витамин D-статуса» матери, во многих исследованиях и мета-анализах продемонстрирована связь дефицита витамина D и преждевременных родов.

Показано, что при уровне 25(OH)D ниже 50 нг/мл у беременной женщины увеличивается риск преэклампсии [OR 2,09 (95% 1,5–2,9)], гестационного сахарного диабета [OR 1,38

(1,12–1,7)], преждевременных родов [OR 1,58 (1,08–2,31)] и рождения ребенка с ЗВУР [OR 1,52 (1,08–2,15)] [63]. Ряд мета-анализов демонстрирует, что дополнительный прием витамина D в период беременности приводит к увеличению МТ (107,6 г (95% CI 59,9–155,3 г)) и роста 0,3 см (95% CI 0,10–0,41 см) ребенка при рождении [64].

Показано, что в зависимости от ГВ меняются показатели обеспеченности витамином D. Так, крупное исследование, проведенное в США, продемонстрировало, что дети, рожденные ранее 32 недель, в 2 раза чаще (OR=2,2; 95% CI: 1,1–4,3) развивали тяжелый дефицит 25(OH)D [65].

В настоящее время хорошо изучена иммунотропная функция витамина D. В популяции недоношенных новорожденных показано увеличение риска развития инфекций, в т.ч. респираторно-синцитиальной вирусной (РСВ) инфекции при витамин D-дефицитном статусе ребенка. Показано влияние статуса витамина D недоношенного ребенка на развитие как краткосрочных (острый респираторный дистресс-синдром – ОРДС) [66], так и долгосрочных (бронхолегочная дисплазия – БЛД) поражений бронхолегочной системы. Так, определение уровня 25(OH)D у 81 недоношенного ребенка менее 32 недель гестации продемонстрировало протективное влияние более высоких (40–50 нг/мл) концентраций 25(OH)D в отношении развития ОРДС (OR=0,6; 95% CI (0,5–0,8); $p=0,001$) [67].

В некоторых исследованиях детализирована концентрация витамина D при различных видах и продолжительности респираторной поддержки. Так, было проведено исследование уровня 25ОНD у недоношенных детей менее 32 недель гестации через 24 ч после рождения и показано, что 92% детей имели значения 25ОНD ≤ 50 нмоль/л (20 нг/мл) и у 64% детей значения 25ОНD < 30 нмоль/л (12 нг/мл). Низкий уровень 25ОНD (< 30 нг/мл) был ассоциирован с увеличением потребности в кислороде ($p=0,008$), увеличением продолжительности вентиляции с перемежающимся положительным давлением во время реанимации при родах ($p=0,032$) и большей потребности в искусственной вентиляции легких ($p=0,013$) [68].

Американскими исследователями было показано, что метаболические заболевания костной ткани у недоношенных детей (остеопения, рахит) чаще ассоциируются с механической вентиляцией, хроническими заболеваниями легких, прежде всего, БЛД, длительным полным парентеральным питанием, холестаазом, приемом фуросемида, системных глюкокортикостероидов и антибиотиков ($p < 0,01$), более низким потреблением кальция, фосфора, витамина D, белка и калорий в течение первых 8 недель жизни, а также более высоким уровнем смертности (14,1 против 4,4%, $p < 0,01$) и длительным пребыванием в стационаре ($140,2 \pm 51$ против 101 ± 42 дней; $p < 0,01$) [69].

В единичных работах прослеживается характер изменения статуса витамина D у недоношенных детей в катамнезе. Так, в работе авторов из Греции было показано, что для детей, рожденных на сроке 32–36 недель, имеющих ЗВУР или малых к сроку гестации, характерен сохраняющийся до 9–12 месяцев дефицит 25(OH)D [70].

Фосфорно-кальциевый обмен у недоношенных новорожденных также имеет свои особенности. Недоношенные дети склонны к ранней гипокальциемии (в первые 48 ч жизни), основной причиной которой является транзиторная гипофункция околотитовидных желез [1, 2]. Данное состояние в дальнейшем переходит в гиперфункцию за счет компенсаторной реакции паращитовидных желез на гипокальциемию, но в периоде новорожденности склонность к более низкому уровню кальция в организме по сравнению с доношенными сверстниками сохраняется. Уровень кальция и степень минерализации костей новорожденного зависят от ГВ при рождении. В силу особенностей обмена веществ недоношенный новорожденный задерживает не более 50% поступающего кальция, что также служит предрасположением к более частому развитию остеопении у этой категории детей [71].

В последние годы ведутся исследования фосфорно-кальциевого обмена с позиции остеопении недоношенных. Так, в 2014 г. было опубликовано американское исследование, в котором проводилось сравнение уровня паратгормона (ПТГ) активности щелочной фосфатазы (ЩФ) крови в качестве серологического маркера остеопении у недоношенных новорожденных с МТ менее 1250 г. 49 пациентов, из них 7 с тяжелой и 42 с легкой остеопенией, были включены в исследование, изучено содержание ПТГ, кальция, фосфора, ЩФ. В возрасте 6 недель остеопению оценивали с использованием рентгенограммы коленного сустава. Авторы делают заключение, что ПТГ является ранним маркером с лучшей чувствительностью при скрининге остеопении в сравнении со ЩФ (71% против 29%). В возрасте 3 недель уровень ПТГ более 180 мг/дл и уровень фосфора менее 4,6 пг/мл соответствовали чув-

ствительности 100% и специфичности 94% при тяжелой остеопении [72].

В целом, дефицит костной массы и минимальное депо кальция, фосфора у преждевременно родившихся детей является постоянно наблюдаемым метаболическим нарушением. У преждевременно родившихся детей в развитии остеопении значительную роль играют два фактора: малое накопление этих элементов в организме к моменту родов и низкий уровень процесса всасывания в кишечнике [73]. Не менее важную роль играют и особенности работы почек. Функциональная незрелость почечной ткани у недоношенных детей приводит к снижению реабсорбции воды, фосфатов, кальция, аминокислот и значительно повышенному их выведению с мочой. Наибольшее снижение уровня фосфатов в крови при этом наблюдалось у менее зрелых детей, у которых отмечено снижение и уровня кальция в крови [74].

Таким образом, недоношенный ребенок, отличается особенностями клеточного метаболизма как основных нутриентов (белки, жиры, углеводы), так и биологически активных веществ (гормоны, рецепторы гормонов, биологически активные вещества с функцией гормонов), регулирующих процессы адаптации к внеутробной жизни и определяющих риск реализации краткосрочных патологических состояний при недоношенности (церебральная ишемия, внутрижелудочковые кровоизлияния, ретинопатия, БЛД, респираторный дистресс-синдром, сепсис, ранняя и поздняя анемия недоношенных, некротический энтероколит и др.), а также долгосрочных эффектов недоношенности – болезней, входящих в состав «метаболического синдрома» (ожирение, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия и др.), что несомненно требует проведения дальнейших исследований в области изучения адипонектинового, инкретинового статуса недоношенного ребенка.

Источник финансирования: материалы статьи подготовлены при частичной поддержке гранта Российского гуманитарного научного фонда № 15-06-10539.

Литература

1. Володин Н.Н. Неонатология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
2. Хазанов А.И. Клиническая неонатология. СПб.: Гиппократ, 2009.
3. Chandran S, Rajadurai VS, Haium AA, Hussain K. Current perspectives on neonatal hypoglycemia, its management, and cerebral injury risk. *Research and Reports in Neonatology*. 2015; 5: 17–30.
4. Выбченко Е.Г. Клинико-патофизиологические аспекты развития бессимптомной гипогликемии у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением нервной системы: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Томск, 2012.
5. Courtney BS, Grayson S, Polak M. Management Strategies for Neonatal Hypoglycemia. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* 2013; 18 (3): 199–208.
6. Диагностика и лечение гипогликемии новорожденных. Клинические рекомендации Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины. М., 2015: 58 с.
7. Hays SP, O' B rin Smith E, Sunehag AL. Hyperglycemia Is a Risk Factor for Early Death and Morbidity in Extremely Low BirthWeight Infants. *Pediatrics*. 2006; 118 (5): 1811–1818.
8. Иванов Д.О. Нарушения обмена глюкозы у новорожденных. *Детская медицина Северо-Запада*. 2011; 2 (1): 82.
9. Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, Vanhole C, Palmer CR, Ong K, vanWeissenbruch M, Midgley P, Thompson M, Thio M, Cornette L, Ossueta I, Iglesias I, Theyskens C, de Jong M, Gill B, Ahluwalia JS, de Zegher F, Dunger DB. Prevalence and determinants of hyperglycemia in very low birth weight infants: cohort analyses of the NIRTURE study. *J. Pediatr.* 2010; 157 (5): 715.
10. Mitanchez-Mokhtari D, Lahlou N, Kieffer F, Magny JF, Roger M, Voyer M. Both relative insulin resistance and defective islet beta-cell processing of proinsulin are responsible for transient hyperglycemia in extremely preterm infants. *Pediatrics*. 2004; 113: 537–541.

11. Bagnoli F, Vodo F, Vodo S, Conte ML, Tomasini B, Vodo Z, Pasqui L, Sestini F. Glucagon and insulin cord blood levels in very preterm, late preterm and full-term infants. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2014; 27 (5–6): 419–423.
12. Bagnoli F, Conte ML, Magaldi R, Rinaldi M, De Felice C, Perrone S, Vezzosi P, Paffetti P, Borgogni P, Toti MS, Badii S. Insulin and glucagon plasma levels in very low birth weight preterm infants of appropriate weight for gestational age. *Minerva Pediatr.* 2009; 61 (5): 469–475.
13. Dickson JL, Chase JG, Pretty CG, Gunn CA, Alsweiler JM. Hyperglycaemic Preterm Babies Have Sex Differences in Insulin Secretion. *Neonatology.* 2015; 108 (2): 93–98.
14. Масловская А.А. Особенности энергетического обмена у детей. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2006; 1: 25–28.
15. Nagano N, Okada T, Yonezawa R, Yoshikawa K, Fujita H, Usukura Y, et al. Early postnatal changes of lipoprotein subclass profile in late preterm infants. *Clin. Chim. Acta.* 2012; 413: 109–112.
16. Donegá S, Oba J, Maranhão RC. Concentration of serum lipids and apolipoprotein B in newborns. *Arq. Bras. Cardiol.* 2006; 86: 419–424.
17. Ghaemi S, Najafi R, Kelishadi R. Cord blood lipoprotein profile in term, preterm, and late preterm newborns. *J. Res. Med. Sci.* 2014; 19 (11): 1038–1040.
18. Kharb S, Kaur R, Singh V, Sangwan K. Birth weight, cord blood lipoprotein and apolipoprotein levels in Indian newborns. *Int. J. Prev. Med.* 2010; 1 (1): 29–33.
19. Kharb S, Kaur R, Singh V, Sangwan K, Badiie Z, Kelishadi R. Cord blood lipid profile in a population of Iranian term newborns. *Pediatr. Cardiol.* 2008; 29: 574–579.
20. Hay WW, Thureen P. Protein for preterm infants: how much is needed? How much is enough? How much is too much? *Pediatr. Neonatol.* 2010; 51 (4): 198–207.
21. Парентеральное питание новорожденных. Клинические рекомендации Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины. М., 2015: 32 с.
22. Choi AY, Lee YW, Chang MY. Modification of nutrition strategy for improvement of postnatal growth in very low birth weight infants. *Korean J. Pediatr.* 2016; 59 (4): 165–173. doi: 10.3345/kjp.2016.59.4.165. Epub 2016 Apr 30.
23. Адамски, Дэвид Х. Стратегии питания младенцев с очень низкой массой тела при рождении: Пер. с англ. Е.Н. Байбарина, ред. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2013.
24. Порецкова Г.Ю. Особенности белково-синтетической функции печени у недоношенных новорожденных детей при физиологическом и осложненном течении постнатальной адаптации: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Самара, 2004.
25. Torer B, Hanta D, Yapakci E, Gokmen Z, Parlakgumus A, Gulcan H, Tarcan A. Association of Serum Albumin Level and Mortality in Premature Infants. *J. Clin. Lab. Anal.* 2016; 30 (6): 867–872.
26. Yang CY, Li BY, Xu P, Yang YJ, Yang QZ. Correlation of serum albumin with the clinical features and prognosis of preterm neonates in the neonatal intensive care unit. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2016; 43 (1): 149–153.
27. Thorpe-Beeston JG, Nicolaidis KH, McGregor AM. Fetal thyroid function. *Thyroid.* 1992; 2 (3): 207–217.
28. Kilby MD, Gittoes N, McCabe C, et al. Expression of thyroid receptor isoforms in the human fetal central nervous system and the effects of intrauterine growth restriction. *Clinical Endocrinology.* 2000; 53 (4): 469–477.
29. Клинические рекомендации по ведению и терапии новорожденных с заболеваниями щитовидной железы. Проект клинических рекомендаций Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины. М., 2016: 38 с.
30. van Wassenaer AG, Kok JH. Hypothyroxinaemia and thyroid function after preterm birth. *Semin. Neonatol.* 2004; 9: 3–11.
31. Хьюм Р., Уильямс Ф., Виссер Т. Транзиторная гипотироксинемия и развитие головного мозга у недоношенных новорожденных. Университет Денди. Шотландия. Научный обзор. 2006; 1 (3): 13–19.
32. Larson C, Hermos R, Delaney A, et al. Risk factors associated with delayed thyrotropin elevations in congenital hypothyroidism. *J. Pediatr.* 2003; 143: 587–591.
33. La Gamma EF, Paneth N. Clinical importance of hypothyroxinemia in the preterm infant and a discussion of treatment concerns. *Curr. Opin. Pediatr.* 2012; 24: 172–180.
34. Kenner C, Wright J. *Comprehensive Neonatal Care: An Interdisciplinary Approach.* New York: Springer Publishing Company, 2007.
35. Simic N, Rovet J. Transient Hypothyroxinemia of Prematurity: Current State of Knowledge. *Thyroid International.* 2010; 3: 1–13.
36. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet. Journal of Rare Diseases.* 2010; 5: 17.
37. Bolt RJ, Van Weissenbruch MM, Popp-Snijders C, Sweep FG, Lafeber HN, Delemarre-van de Waal HA. Maturity of the adrenal cortex in very preterm infants is related to gestational age. *Pediatr. Res.* 2002; 52 (3): 405–410.
38. Hillman NH, Kallapur SG, Jobe AH. Physiology of transition from intrauterine to extrauterine life. *Clin. Perinatol.* 2012; 39 (4): 769–783.
39. Hillman NH, Kallapur SG, Jobe AH. Physiology of transition from intrauterine to extrauterine life. *Clin. Perinatol.* 2012; 39 (4): 769–783.
40. Chung HR. Adrenal and thyroid function in the fetus and preterm infant. *Korean J. Pediatr.* 2014; 57 (10): 425–433.
41. Fernandez EF, Watterberg KL. Relative adrenal insufficiency in the preterm and term infant. *Journal of Perinatology.* 2009; 29: 44–49.
42. Ng PC, Lam CW, Fok TF, Lee CH, Ma KC, Chan IH, et al. Refractory hypotension in preterm infants with adrenocortical insufficiency. *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal.* Ed. 2001; 84: 122–124.
43. Quintos JB, Boney CM. Transient adrenal insufficiency in the premature newborn. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2010; 17 (1): 8–12.
44. Leibowitz SF. Specify city of hypothalamic peptides in the control of behavioral and physiological processes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1994: 12–35.
45. Shigemura N, Ohta R, Kusakabe Y, Miura H, Hino A, Koyano K, Nakashima K, Ninomiya Y. Leptin modulates behavioral responses to sweet substances by influencing peripheral taste structures. *Endocrinology.* 2004; 145 (2): 839–847.
46. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoaka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999; 257: 79–83.
47. Zou C, Shao J. Role of adipocytokines in obesity-associated insulin resistance. *J. Nutr. Biochem.* 2008; 19: 277–286.
48. Kabir F, Phil M, Jahan FA, Khan I, Faruque MO, Hassan Z, Ali L. Increased concentration of circulating visfatin associates with post-challenged hyperglycaemia and insulin resistance in IGT subjects. *Journal of Taibah University Medical Sciences.* 2015; 10 (4): 481–487.
49. Ho SP, Wang LJ, Cheng I, Chen YL, Sung TC, Jow GM, Mu SC. Association of plasma leptin levels with maternal body weight and body mass index in premature and term newborns. *Pediatr. Neonatol.* 2010; 51 (1): 19–25.
50. Siahianidou T, Mandyla H, Papassotiriou GP, Papassotiriou I, Chrousos G. Circulating levels of adiponectin in preterm infants. *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal.* Ed. 2007; 92 (4): 286–290.
51. Cekmez F, Canpolat FE, Pirgon O, Aydemir G, Tanju IA, Genc FA, Tunc T, Aydinöz S, Yildirim S, Ipcioglu OM, Sarici SU. Adiponectin and visfatin levels in extremely low birth weight infants; they are also at risk for insulin resistance. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013; 17 (4): 501–506.
52. Luo XH, Guo LJ, Yuan LQ, Xie H, Zhou HD, Wu XP, Liao EY. Adiponectin stimulates human osteoblasts proliferation and differentiation via the MAPK signaling pathway. *Exp. Cell Res.* 2005; 309 (1): 99–109.
53. Wang T, Chen PY, Zhao ZY, Zhao YF, Luo KJ, He MF, Yang YH. Relationship between serum adiponectin and bone mineral density in preterm infants. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics.* 2015; 17 (1): 58–62.
54. Monnier L, Lapinski H, Collette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of Type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA1C. *Diabetes Care.* 2003; 26: 881–885.
55. Kim SJ, Winter K, Nian C, Tsuneoka M, Koda Y, McIntosh CH. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) stimulation of pancreatic beta-cell survival is dependent upon phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (PKB) signaling, inactivation of the forkhead transcription factor Foxo1, and down-regulation of bax expression. *J. Biol. Chem.* 2005; 280 (23): 22297–22307.
56. Rachel L. Batterham, Michael A. Cowley, Caroline J. Small, Herbert Herzog, Mark A. Cohen, Catherine L. Dakin, Alison M. Wren, Audrey E. Brynes, Malcolm J. Low, Mohammad A. Ghatei, Roger D. Cone, Stephen R. Bloom. Gut hormone PYY (3–36) physiologically inhibits food intake. *Nature.* 2002; 418: 650–654.
57. Рафикина Ю.С., Лошкова Е.В., Саприна Т.В., Михалев Е.В. Недоношенность и ее отдаленные метаболические последствия у детей и подростков. *Педиатрия.* 2015; 94 (5): 132–140.
58. Kawamata R, Suzuki Y, Yada Y, Koike Y, Kono Y, Yada T, Takahashi N. Gut hormone profiles in preterm and term infants during the first 2 months of life. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2014; 27 (7–8): 717–723.

59. *Meier U, Gressner AM*. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin and resistin. *Clin. Chem.* 2004; 50: 1511–1525.
60. *Camilleri M*. Peripheral mechanisms in the control of appetite and related experimental therapies in obesity. *Regul. Pept.* 2009; 156: 24–27.
61. *Vincent RP, le Roux CW*. The satiety hormone peptide YY as a regulator of appetite. *J. Clin. Pathol.* 2008; 61: 548–552.
62. *Siahanidou T, Mandyla H, Vounatsou M, Anagnostakis D, Papassotiropoulos I, Chrousos GP*. Circulating peptide YY concentrations are higher in preterm than full-term infants and correlate negatively with body weight and positively with serum ghrelin concentrations. *Clin. Chem.* 2005; 51 (11): 2131–2137.
63. *Chen X, Du X, Zhu J, Xie L, Zhang Y, He Z*. Correlations of circulating peptide YY and ghrelin with body weight, rate of weight gain, and time required to achieve the recommended daily intake in preterm infants. *J. Med. Biol. Res.* 2012; 45 (7): 656–664.
64. *Wei SQ, Qi HP, Luo ZC, Fraser WD*. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2013; 26 (9): 889–899. doi: 10.3109/14767058.2013.765849. Epub 2013 Feb 11.
65. *Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguín E, Benites-Zapata VA, Thota P, Deshpande A, Hernandez AV*. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil. Steril.* 2015; 103 (5): 1278–1288.e4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.02.019. Epub 2015 Mar 23.
66. *Burris HH, Van Marter LJ, McElrath TF, Tabatabaie P, Litonjua AA, Weiss ST, Christou H*. Vitamin D status among preterm and full-term infants at birth. *Pediatr. Res.* 2014; 75 (1–1): 75–80. doi: 10.1038/pr.2013.174. Epub 2013 Oct 11.
67. *Fettah ND, Zenciroğlu A, Dilli D, Beken S, Okumuş N*. Is higher 25-hydroxyvitamin D level preventive for respiratory distress syndrome in preterm infants? *Am. J. Perinatol.* 2015 Feb; 32 (3): 247–250. Epub. 2014 Sep 13.
68. *Onwuneme C, Martin F, McCarthy R, Carroll A, Segurado R, Murphy J, Twomey A, Murphy N, Kilbane M, McKenna M, Molloy E*. The Association of Vitamin D Status with Acute Respiratory Morbidity in Preterm Infants. *J. Pediatr.* 2015; 166 (5): 1175–1180.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.01.055
69. *Viswanathan S, Khasawneh W, McNelis K, Dykstra C, Amstadt R, Super DM, Groh-Wargo S, Kumar D*. Metabolic bone disease: a continued challenge in extremely low birth weight infants. *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* 2014; 38 (8): 982–990. doi: 10.1177/0148607113499590. Epub 2013 Aug 20.
70. *Giapros VI, Schiza V, Challa AS, Cholevas VK, Theocharis PD, Kolios G, Pantou C, Andronikou SK*. Vitamin D and parathormone levels of late-preterm formula fed infants during the first year of life. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2012; 66 (2): 224–230. Epub 2011 Sep 7.
71. *Мальцев С.В., Архипова Н.Н., Шакурова Э.М., Колесниченко Т.В.* Особенности фосфатно-кальциевого обмена у новорожденных и недоношенных детей. *Практическая медицина. Педиатрия.* 2009; 7 (09):
72. *Moreira A, Swischuk L, Malloy M, Mudd D, Blanco C, Geary C*. Parathyroid hormone as a marker for metabolic bone disease of prematurity. *Journal Perinatology.* 2014; 34 (10): 787–791.
73. *Vignochi CM, Silveira RC, Miura E, Canani LH, Procianny RS*. Physical therapy reduces bone resorption and increases bone formation in preterm infants. *Am. J. Perinatol.* 2012; 29 (8): 573–578.
74. *Крутикова Н.Ю.* Особенности костного метаболизма новорожденных детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Смоленск, 2005.